• 研究论文 •

含氮杂冠醚双亲聚合物纳米球的制备及性能

张瑀健^{*,a} 谢 彬^a 张丽洋^a 马 丽^a 何书艳^a 李国文^b

(^a 中国石油大庆化工研究中心 大庆 163714)

(^b 吉林大学超分子材料与结构国家重点实验室 长春 130012)

摘要 设计、合成了含氮杂冠醚和腺嘌呤的双亲聚合物, 聚[*N,N*-二乙氧基-1,10-二氮杂-18 冠-6-5-甲基-腺嘌呤-异酞酸酯] (PCASE). SEM 观测到在水溶液中该聚合物与 5-氟尿嘧啶(5-flu)小分子识别后自发聚集成直径约 140~210 nm 的纳米球, 用动态光散射测得水溶液中 PCASE/5-flu 纳米球的粒径主要集中在 120~230 nm 范围内, FTIR 研究了 PCASE/5-flu 纳米球内聚合物 PCASE 中腺嘌呤与底物 5-氟尿嘧啶的分子识别, 结果表明, 识别后 5-氟尿嘧啶环上 C(2)=O 伸缩振动峰从 1724 cm⁻¹ 位移至 1718 cm⁻¹, 且聚合物中腺嘌呤 NH₂ 峰 3324 cm⁻¹ 消失, 出现了一个新的 NH₂ 峰 3432 cm⁻¹, 说明 5-氟尿嘧啶环上 C(2)=O 与聚合物 PCASE 中腺嘌呤上 NH₂ 间形成了氢键. 变温红外谱显示, 识别后的羰基峰 1718 cm⁻¹ 随温度的升高逐渐向高波数回移, 并最终稳定在 5-氟尿嘧啶环上 C(2)=O 识别前的 1724 cm⁻¹ 处, 且识别后产生的新 NH₂ 峰 3432 cm⁻¹ 随温度的升高逐渐减弱至消失, 表明所形成的氢键断裂.

关键词 双亲聚合物; 氮杂冠醚; 自组织; 分子识别

Preparation and Properties of Amphiphilic Polymer Nanospheres Containing Aza-crown ether

Zhang, Yujian^{*,a} Xie, Bin^a Zhang, Liyang^a Ma, Li^a He, Shuyan^a Li, Guowen^b

(^a Daqing Petrochemical Research Center, Daqing 163714)

(^b State Key Laboratory of Supramolecular Structure and Materials, Jilin University, Changchun 130012)

Abstract An amphiphilic polymer containing adenine and aza-crown ethers, poly-{[*N,N*-bis(2-ethoxy)-1,10-diaza-18-crown-6][5-methylene-(1-adenine)]sophthaloyl ester} (PCASE), was synthesized. The SEM morphology observed indicates that the amphiphilic PCASE polymer self-organized into diameters of about 140~210 nm nanospheres in dilute aqueous solution after recognized with 5-fluorouracil spontaneously. The sizes of PCASE/5-flu nanospheres in dilute aqueous solution determined by dynamic light scattering (DLS) are mainly dispersed at 120~230 nm. The molecule recognition based on hydrogen bond between adenine of polymer and 5-fluorouracil substrate in PCASE/5-flu nanospheres was studied. After recognition the C(2)=O stretching vibration at 1724 cm⁻¹ of 5-fluorouracil substrate shifted to 1718 cm⁻¹, the NH₂ stretching vibration at 3324 cm⁻¹ disappeared, and a new peak at 3432 cm⁻¹ arised, indicating the formation of hydrogen bonds between 5-fluorouracil and adenine in polymer PCASE. The study on variable temperature FTIR show that the peak 1718 cm⁻¹ gradually shifted back to the position at 1724 cm⁻¹, and the new peak 3432 cm⁻¹ disappeared finally, indicating that the H-bond was broken.

Keywords amphiphilic polymer; aza-crown ether; self-organization; molecular recognition

* E-mail: zyj459@petrochina.com.cn

Received May 16, 2011; revised August 15, 2011; accepted September 28, 2011.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20874037).

国家自然科学基金(No. 20874037)资助项目.

分子识别是生物体系中的基本现象之一, 比如: DNA 双链中互补核酸碱基间的氢键作用^[1]. 通常, 在水环境中由于水的竞争干扰, 氢键识别无法进行^[2]. 想要在水环境中通过氢键作用进行分子识别, 一个简单的方法是将识别基团引入到自组织的超分子疏水区域里, 比如纳米球药物载体^[3], 这样不仅避免了环境水的竞争对氢键识别的干扰, 而且在疏水超分子区域内发生的氢键作用还可以通过傅立叶红外光谱 FTIR 进行研究^[3-5].

双亲性聚合物能够在水中依靠亲脂疏水作用自发聚集, 形成聚合物囊泡或纳米球. 同时, 在这些囊泡或纳米球内部疏水区域里形成的氢键不仅可以增强受体与底物间的相互作用, 还可以提高其对底物的负载量. 因此, 在过去的几十年中, 人们设计合成能够进行分子识别的双亲性聚合物, 应用于药物载体和靶向药物制剂^[6-10]. 聚合物的双亲性是其在水溶液中自发聚集的前提, 冠醚具有良好的水溶性和脂溶性^[11], 如果将亲水的冠醚与亲脂的含核酸碱基异酞酸酯疏水性单体引入到聚合物结构中, 则可以得到生物相容的可降解双亲聚合物, 使其在水溶液中自发聚集成具有特殊功能的聚集体.

设计合成了一种新型含氮杂冠醚双亲性聚合物聚[*N,N*-二乙氧基-1,10-二氮杂-18 冠-6-5-甲基-腺嘌呤-异酞酸酯] (PCASE, **9**), 扫描电镜观测到其在水溶液中与 5-氟尿嘧啶(5-flu)小分子识别后自发聚集形成纳米球聚集体, 用傅里叶红外 FTIR 研究了纳米球内部聚合物中的腺嘌呤与底物 5-氟尿嘧啶小分子的氢键识别, 并用变温红外证实了这一结果.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

甲苯-4-磺酰胺、对甲苯磺酰氯、氢化铝锂、5-甲基间苯二甲酸、二氯亚砷、*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)、偶氮二异丁腈(AIBN)和腺嘌呤购于 Fluka 或 Aldrich 公司; 抗氧化剂 1010 购于中国科学院化学研究所, 钛酸四正丁酯、环氧乙烷、二缩三乙二醇、钠、碳酸钾、氢氧化钠、乙醇、THF、DMF、甲醇、乙腈、正己烷、四氯化碳和氯仿均购于天泰化学试剂公司或北京化学试剂公司; 所有有机溶剂在使用前均经过干燥并重蒸处理, 水为二次去离.

Bruker Advance 500 (500 MHz)型核磁共振仪, Bruker Vertex 80 V 型傅里叶变换红外光谱仪, Mel-Temp XT240 型熔点仪, JY9222D 型超声粉碎仪, Model lyolab 3000 型冻干仪, JSM-6700F 型场扫描电镜、Zetasizer Nano2ZS 型动态光散射仪, 美国热电 Flash EA1112 型

元素分析仪, DAWN EOS/OPTILAB DSP (USA)型凝胶渗透色谱-多角度激光光散射联用仪(SEC-MALLS)(淋洗剂: DMF, 流速为 1 mL/min), 美国热电 Flash EA1112 型元素分析仪.

1.2 实验过程

聚合物 PCASE 的合成路线见 Scheme 1.

1.2.1 化合物 **1** 的合成

催化剂 **1** 按文献[12]的方法制备. 将金属钠(约 0.40 g, 约 0.0175 mol)切成丝投入 30 mL 乙醇中搅拌溶解, 冷却至室温, 加入甲苯-4-磺酰胺(3 g, 0.0175 mol), 加热回流 2 h 后冷却至室温, 过滤, 乙醇淋洗, 干燥得 2.98 g 白色固体产物 **1**. 产率: 88.14%.

1.2.2 化合物 **2** 的合成

按文献[13]的方法制备化合物 **2**, 在 250 mL 烧瓶中将二缩三乙二醇(10.51 g, 70 mmol)溶于 40 mL THF, 然后加入 40 mL NaOH (8 g, 200 mmol)的水溶液, 用冰水浴冷却至 0~5 °C, 缓慢滴加对甲苯磺酰氯(24.3 g, 130 mmol)的 THF 溶液 40 mL, 滴加毕使温度保持在 0~5 °C 继续搅拌反应 2 h, 停止反应, 将混合物倒入 200 mL 冰水中搅拌, 析出大量白色固体, 过滤, 水洗, 干燥, 乙醇重结晶得 25.7 g 白色产品 **2**. 产率: 80%, m.p. 72~74 °C, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.80 (d, J =60. Hz, 4H, CH of aromatic ring), 7.35 (d, J =7.0 Hz, 4H, CH of aromatic ring), 4.14 (t, J =7.15 Hz, 4H, OCH₂CH₂O), 3.65 (t, J =8.5 Hz, 4H, CH₂O), 3.52 (t, J =7.0 Hz, 4H, SOCH₂), 2.44 (s, 6H, CH₃ of aromatic ring).

1.2.3 化合物 **3** 的合成

按文献[14]的方法制备化合物 **3**, 将化合物 **1** (1.93 g, 10 mmol)加入到 30 mL 的 DMF 中搅拌加热至 80 °C, 冷却至室温, 向体系中加入化合物 **2** (2.23 g, 4.86 mmol)搅拌加热并保持 80 °C 反应 8 h, 减压蒸出绝大部分 DMF, 加入甲醇水的混合溶液(1:1 约 80 °C)搅拌 30 min, 加入 80 °C 蒸馏水搅拌 30 min, 再加 80 °C 的氢氧化钠溶液(2 mol/L, 30 mL)搅拌, 出现大量出现乳白色固体, 过滤, 干燥, 乙腈重结晶得 0.37 g 白色产物 **3**. 产率 26.2%, m.p. 164~165 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.68 (d, J =8.5 Hz, 4H, CH of aromatic ring), 7.30 (d, J =7.5 Hz, 4H, CH of aromatic ring), 3.65 (t, J =6.5 Hz, 8H, OCH₂CH₂O), 3.55 (t, J =5.5 Hz, 8H, CH₂O), 3.36 (t, J =7.3 Hz, 8H, SNCH₂), 2.42 (s, 6H, CH₃ of aromatic ring).

1.2.4 化合物 **4** 的合成

按文献[15]的方法制备化合物 **4**, 氮气保护下, 在 250 mL 三颈烧瓶中将氢化锂铝(2.28 g, 60 mmol)加入 40 mL THF(重蒸)溶液中, 搅拌均匀, 缓慢加入化合物 **3**

图式 1 聚[*N,N*-二乙氧基-1,10-二氮杂-18 冠-6-5-甲基-腺嘌呤-异酞酸酯](PCASE, **9**)的合成路线

Scheme 1 Synthetic routes of poly- $\{[N,N\text{-bis}(2\text{-ethoxy})\text{-}1,10\text{-diaz-}18\text{-crown-}6]\text{-}[5\text{-methylene-}(1\text{-adenine})]\text{sophthaloyl ester}\}$ (PCASE, **9**)

(2.28 g, 4 mmol), 加热回流 72 h, 恢复室温, 加 THF 的水溶液 20 mL (3 : 1)淬灭, 过滤, 旋干, 沉淀用正己烷重结晶, 得 0.1 g 白色产物 **4**。产率 18.6%, m.p. 110~112 °C, ¹H NMR (500 MHz, CHCl₃) δ: 3.61~3.59 (m, 16H, CH₂O), 2.80 (t, *J*=8.3 Hz, 8H, CH₂N)。

1.2.5 化合物 **5** 的合成

按文献[16]的方法制备化合物 **5**, 将环氧乙烷(2.5 mL, 0 °C)加入到冰浴冷却的甲醇中(20 mL), 回流 3 h(前面 2 h 用制冷循环水, 后 1 h 用普通循环水), 旋干甲醇, 产物减压蒸馏得到淡黄色油状产物 4.4 g, 产率 50%; ¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ: 3.40~3.49 (m, 22H), 2.67 (t, *J*=9.5 Hz, 8H), 2.52 (t, *J*=7.8 Hz, 4H)。

1.2.6 化合物 **7** 的合成

按文献[17]的方法制备化合物 **7**, N₂ 保护下, 在 500 mL 圆底烧瓶中将化合物 **6**^[18] (2.08 g, 10 mmol), NBS (2.0 g, 11.24 mmol), 催化量的 AIBN 加入到 200 mL 四氯化碳溶液中, 加热至回流 4 h, 冷却至 0 °C, 过滤, 四氯化碳重结晶, 得 2.87 g 无色晶体产物 **7**, 产率 52%, m.p.

136~138 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.61 (s, 1H, CH of aromatic ring), 8.25 (s, 2H, C—H of aromatic ring), 4.54 (s, 2H, ArCH₂Br), 3.96 (s, 6H, ArCOOCH₃×2)。

1.2.7 化合物 **8** 的合成

N₂ 保护下, 将化合物 **7** (0.86 g, 3 mmol), 腺嘌呤 (0.34 g, 2.5 mmol), 无水碳酸钾 (0.7 g, 5 mmol) 加入到 50 mL 乙腈中, 加热至回流, 4 h 后恢复室温, 过滤, 旋干滤液, 柱层析(氯仿: 甲醇, 80 : 1)提纯得白色固体产物 0.46 g, 产率 54.1% m.p. 255~257 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.64 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.93 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ: 165.0, 155.9, 152.7, 149.4, 140.7, 138.8, 132.6, 130.6, 128.6, 118.6, 52.5, 45.4. Anal. calcd for C₁₆H₁₅N₅O₄: C 56.31, H 4.43, N 20.52; found C 55.89, H 4.44, N 20.35。

1.2.8 聚合物 **9** 的合成

将化合物 **5** (0.35 g, 1 mmol), 化合物 **8** (0.35 g, 1 mmol), 抗氧剂 1010 (0.22 wt%) 加入到圆底烧瓶中, N₂

保护下, 油浴加热至 120 °C, 保持 1 h 后冷却至室温, 向该混合物中加入催化剂 **1** (0.52 wt%), 逐步升温至 180 °C, 关闭 N₂, 抽真空, 搅拌 3 h 后升温至 200 °C, 再继续反应 1 h, 停止抽真空, N₂ 保护下冷却至室温, 得到褐色粗产物. 多次用氯仿洗粗产物得到褐色固状聚合物 **9**. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 8.39~8.06 (m, 5H), 7.27 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.39 (t, $J=9.4$ Hz, 2H), 3.28~3.54 (bs, methylene protons next to O of diaza-crown), 2.79~2.68 (bs, methylene protons next to N of diaza-crown). SEC-MALLS: $M_n=3.384e+04$, $M_w=4.534e+04$, $M_w/M_n=1.34$.

1.3 PCASE/5-flu 纳米球的制备

按文献[19]的方法制备 PCASE/5-flu 纳米球, 在 50 mL 磨口瓶内, 将 PCASE/5-flu(官能团摩尔比 1:1)的混合物溶于 DMF, 真空减压抽除 DMF, 使聚合物在容器壁上形成一层薄膜, 加去离子水定容, 使聚合物 PCASE 浓度达到 1×10^{-4} mol/L, 超声 4 h 后, 冰水浴冷却 0.5 h, 恢复室温, 点硅片. 真空干燥待测扫描电镜. 将该溶液冷冻干燥, 则 PCASE/5-flu 纳米球将保持在水溶液中的聚集状态, 待测红外.

2 结果与讨论

2.1 PCASE/5-flu 纳米球的形态与粒径分布

聚合物 PCASE 与 5-氟尿嘧啶小分子识别后的聚集形态见图 1, 可见, 在水溶液中二者识别后自发聚集成直径约为 140~210 nm 的纳米球, 用动态光散射测试了 PCASE/5-flu 纳米球水溶液的粒径分布(图 2), 图 2 表明 PCASE/5-flu 纳米球的直径主要集中在 120~230 nm 范围内, 与扫描电镜中观测到的结果相近.

图 1 PCASE/5-flu 纳米球的扫描电镜

Figure 1 SEM image of the PCASE/5-flu nanospheres

2.2 PCASE 与 5-氟尿嘧啶的分子识别

图 3 和图 4 分别为聚合物 PCASE (a), PCASE/5-flu 纳米球(b), 5-氟尿嘧啶(c)在 1580~1780 和 3600~2600 cm⁻¹ 范围内的常温(25 °C)红外谱图. 图 3, 谱线 a

图 2 PCASE/5-flu 纳米球的粒径分布

Figure 2 Particle size distribution of PCASE/5-flu nanospheres

中, 1720 和 1618 cm⁻¹ 分别为聚合物主链上酯羰基伸缩振动峰^[20]以及聚合物中腺嘌呤上伯胺 N—H 变形振动峰^[21]. 谱线 c 中, 1724 和 1672 cm⁻¹ 分别为 5-氟尿嘧啶中 C(2)=O 和 C(4)=O 伸缩振动峰^[20]. 与 a, c 对比可知, 在聚合物 PCASE 与 5-氟尿嘧啶识别后的谱线 b 中, 5-氟尿嘧啶中 C(4)=O 伸缩振动峰 1672 cm⁻¹ 识别后没有发生变化, 而 C(2)=O 伸缩振动峰 1724 cm⁻¹ 识别后向低场发生了 6 个波数的位移至 1718 cm⁻¹ 处, 与共聚物 PCASE 主链上酯羰基的伸缩振动峰重合. 说明 PCASE/5-Flu 纳米球内部 5-氟尿嘧啶上 C(2)=O 与聚合物 PCASE 中腺嘌呤间形成了氢键.

图 3 (a)聚合物 PCASE, (b) PCASE/5-flu 纳米球和(c) 5-氟尿嘧啶在 1780~1580 cm⁻¹ 范围内的常温红外谱图

Figure 3 FT-IR spectra of (a) PCASE polymer, (b) PCASE/5-flu nanospheres and (c) 5-fluorouracil in 1780~1580 cm⁻¹

图 4, 谱线 a 中, 3324 cm⁻¹ 为聚合物 PCASE 中腺嘌呤 NH₂ 伸缩振动峰^[22], 谱线 c 中, 3137 和 3066 cm⁻¹ 分别为 5-氟尿嘧啶中伯酰胺氢键缔合的伸缩振动峰和嘧啶环=C—H 伸缩振动峰^[23], 对比发现, 在识别后的谱线 b 中, 3137 和 3066 cm⁻¹ 两个峰位没有发生变化, 而聚合物 PCASE 中腺嘌呤上 NH₂ 伸缩振动峰 3324 cm⁻¹ 消

图4 (a)聚合物PCASE, (b) PCASE/5-flu 纳米球和(c) 5-氟尿嘧啶在3600~2600 cm^{-1} 范围内的常温红外谱图

Figure 4 FT-IR spectra of (a) PCASE polymer, (b) PCASE/5-flu nanospheres and (c) 5-fluorouracil in 3600~2600 cm^{-1}

图5 PCASE/5-flu 纳米球在25~135 $^{\circ}\text{C}$ 范围内的变温红外谱图

Figure 5 Variable temperature FT-IR spectra of PCASE/5-flu nanospheres at 25~135 $^{\circ}\text{C}$

图6 PCASE/5-flu 纳米球在25~135 $^{\circ}\text{C}$ 范围内的变温红外谱图

Figure 6 Variable temperature FT-IR spectra of PCASE/5-flu nanospheres at 25~135 $^{\circ}\text{C}$

失, 并出现了一个新的胺基峰 3432 cm^{-1} . 说明 PCASE/5-flu 纳米球内部聚合物 PCASE 中腺嘌呤上 NH_2

与 5-氟尿嘧啶间形成了氢键.

为了进一步验证 PCASE/5-flu 纳米球内部氢键的形成, 将 PCASE/5-flu 纳米球进行了变温红外研究(图5和6), 图5表明, 随着温度升高至 135 $^{\circ}\text{C}$, PCASE/5-flu 纳米球内部羰基伸缩振动峰 1672 cm^{-1} 没有发生变化, 而识别后的羰基峰 1718 cm^{-1} 逐渐向高波数回移至 1724 cm^{-1} 处, 与识别前 5-氟尿嘧啶中 $\text{C}(2)=\text{O}$ 伸缩振动峰位一致. 图6中聚合物 PCASE 与 5-氟尿嘧啶识别后产生的胺基峰 3432 cm^{-1} 随温度的升高逐渐减弱, 最后消失. 这说明室温时在 PCASE/5-flu 纳米球内部聚合物中腺嘌呤上 NH_2 与 5-氟尿嘧啶中 $\text{C}(2)=\text{O}$ 间形成了氢键, 并且随着温度升高, 形成的氢键逐渐断裂, 聚合物 PCASE 和 5-氟尿嘧啶小分子逐渐回归到各自识别前的状态.

3 结论

合成了含有氮杂冠醚和腺嘌呤的双亲聚合物, 聚[N,N-二乙氧基-1,10-二氮杂-18冠-6-5-甲基-腺嘌呤-异酞酸酯](PCASE). SEM 观测到在水溶液中聚合物 PCASE 与 5-氟尿嘧啶识别后自发聚集成直径约 140~210 nm 的纳米球, 用动态光散射测得 PCASE/5-flu 纳米球水溶液的粒径分布主要集中在 120~230 nm 范围内, 以 FTIR 研究了 PCASE/5-flu 纳米球内部聚合物中腺嘌呤与底物 5-氟尿嘧啶间的氢键识别, 识别后 5-氟尿嘧啶小分子环上 $\text{C}(2)=\text{O}$ 伸缩振动峰 1724 cm^{-1} 位移至 1718 cm^{-1} , 聚合物中腺嘌呤 NH_2 峰 3324 cm^{-1} 消失, 出现了新的胺基峰 3432 cm^{-1} , 用变温红外进一步证实了氢键的形成.

References

- 1 Saenger, W. *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer-Verlag, New York, **1984**, Chapter 6.
- 2 Yoshimoto, K.; Nishizawa, S.; Minagawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8982.
- 3 Nowick, J. S.; Cao, T.; Noronha, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3285.
- 4 Baglioni, P.; Berti, D. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2003**, *8*, 55.
- 5 Miao, W.; Du, X.; Liang, Y. *Langmuir* **2003**, *19*, 5389.
- 6 Hawker, C. J.; Wooley, K. L. *Science* **2005**, *309*, 1200.
- 7 Onda, M.; Yoshihara, K.; Koiano, K.; Kunitake, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8524.
- 8 Bae, Y.; Fukushima, S.; Harada, A.; Kataoka, K. *Angew Chem., Int Ed.* **2003**, *42*, 46401.
- 9 Huang, X. W.; Gu, L. N.; Lu, G. L.; Huang, X.; Zhang, Y. Q.; Huang, X. Y. *Acta Chim. Sinica* **2008**, *66*(23), 2653 (in Chinese).

(黄晓炜, 顾丽娜, 陆国林, 黄啸, 张亚琴, 黄晓宇, 化学

- 学报, **2008**, 66(23), 2653.)
- 10 Shimizu, T.; Iwaura, R.; Masuda, M.; Hanada, T.; Yase, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5947.
- 11 Pedersen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017.
- 12 Zhang, Y.; Zhang, A. Y.; Feng, Z. G. *Acta Polym. Sinica* **2002**, (2), 167 (in Chinese).
(张勇, 张爱英, 冯增国, 高分子学报, **2002**, (2), 167.)
- 13 Ouchi, M.; Inoue, Y.; Liu, Y.; Nagamune, S.; Nakamura, S.; Wada, K.; Hakushi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1260.
- 14 RaJhofer, W.; Vogtle, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 552.
- 15 Quici, S.; Manfredi, A.; Raimondi, L.; Sironi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6379.
- 16 Kulstad, S.; Malmsten, L. Å. *Acta Chem. Scand.* **1979**, B33, 469.
- 17 Gardiner, S. J.; Smith, B. D.; Duggan, P. J.; Karpa, M.; Griffin, G. J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2857.
- 18 Yoshino, T.; Nagata, Y.; Itoh, E.; Hashimoto, M.; Katoh, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10239.
- 19 Berti, D.; Luisi, P. L.; Baglioni, P. *Colloids Surf. A* **2000**, 167, 95.
- 20 Kyogoku, Y.; Lord, R. C.; Rich, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 495.
- 21 Masuda, M.; Hanada, T.; Okada, Y.; Yase, K.; Shimizu, T. *Macromolecules* **2000**, 33, 9233.
- 22 Buchet, R.; Sandorfy, C. *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 275.
- 23 Alabugin, I. V.; Manoharan, M.; Peabody, S.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5973.

(A1105167 Lu, Y.)